Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Document de principes SPN2016-02

Absorption cutanée : exposé de principes du Groupe de travail technique de l'Accord de libre-échange nord américain (ALENA)

(also available in English)

Le 24 octobre 2016

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607-D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 2368-187X (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-13/2016-2F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2016

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Résumé

Le présent document de principes (SPN) contient des renseignements relatifs à deux exposés de principes sur l'absorption cutanée qui ont été préparés par le Groupe de travail sur l'absorption cutanée de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA), une équipe d'experts qui relève du Groupe de travail technique de l'ALENA sur les pesticides. Bien que ces exposés de principes soient également abordés dans le Rapport sur les réalisations du Groupe de travail technique de l'ALENA (2008-2013)[1], et que l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada entretienne à ce sujet une communication continue avec les parties intéressées, le document SPN donne à l'ARLA l'occasion de les publier pour assurer une plus vaste diffusion. De plus, les autres organismes de réglementation concernés par cette initiative disposeront dorénavant d'une source d'information vers laquelle orienter les parties intéressées.

De nouveau, ces exposés de principes sont le reflet de la position de l'ARLA à l'égard de l'acceptabilité des études in vitro sur l'absorption cutanée et des modifications aux lignes directrices sur les essais in vivo. Ils reflètent également la volonté constante de Santé Canada de réduire autant que possible le recours à des animaux pour les essais, tout en préservant l'utilité de l'évaluation des risques. L'ARLA continue de participer aux initiatives en cours qui permettent de réduire, raffiner et remplacer les essais sur les animaux de concert avec les autres organismes de réglementation membres de l'ALENA, comme l'Agence de Protection de l'Environnement des États Unis (EPA) et les principaux intervenants. L'ARLA déterminera éventuellement si, à l'issue de toutes ces initiatives, le document SPN doit être modifié. Si tel est le cas, l'ARLA apportera les modifications nécessaires.

Le document SPN comprend deux exposés de principes présentés comme suit:

Partie 1 (Exposé de principes 1) : Utilisation des données d'absorption cutanée in vitro pour l'évaluation des risques

Terminée en 2008, cette partie du document SPN décrit comment l'ARLA utilise les données d'absorption cutanée in vitro selon un « ensemble triple »[2]. Avant la création de cette méthode simplifiée, les organismes de réglementation membres de l'ALENA n'avaient pas de politique officielle ni de position établie sur l'utilisation des études d'absorption cutanée in vitro pour l'évaluation des risques liés aux pesticides. Depuis la rédaction de l'exposé de principes, l'ARLA de Santé Canada et d'autres agences de l'ALENA, comme l'EPA, ont appliqué l'approche triple aux études d'absorption cutanée présentées par les demandeurs.

Partie 2 (Exposé de principes 2) : Document OPPTS 870.7600 simplifié (pénétration cutanée)

En 2011, une ligne directrice simplifiée sur les essais d'absorption cutanée in vivo a été préparée. Son but était de présenter une méthode visant à réduire le recours aux animaux et les coûts

---

1 http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/alt_formats/pdf/pubs/pest/corp-plan/nafta-alena-2008-2013/nafta-alena-2008-2013-fra.pdf

2 L'expression « ensemble triple » (ou Triple Pack en anglais) correspond à une série de trois études constituées d'une étude in vivo chez le rat, d'une étude in vitro chez le rat et d'une étude d'absorption cutanée in vitro chez l'humain.

associés à cette pratique, tout en préservant l'intégrité scientifique et l'utilité de ces essais à des fins d'évaluation des risques. La ligne directrice fournit également des renseignements supplémentaires sur la position des pays membres de l'ALENA concernant les doses acceptables, la durée des expositions, l'effet des formulations et les bandes adhésives ; des informations qui ne se trouvent dans aucune autre ligne directrice sur les essais ayant lieu en Amérique du Nord.

Pour toutes les questions concernant le présent document de principes, veuillez communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Indice de l'adresse : 6606D2

Courriel : pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-736-3799
Numéro sans frais : 1-800-267-6315
Télécopieur : 613-736-3798
Téléimprimeur : 1-800-465-7735 (Service Canada)

Partie 1 **Exposé de principes du Groupe de travail de l'ALENA 1 sur l'absorption cutanée : Utilisation des données d'absorption cutanée in vitro pour l'évaluation des risques**

En 2008, le Groupe de travail de l'ALENA sur l'absorption cutanée a conclu que les données animales et humaines in vitro seules ne suffisent pas pour déterminer le profil d'absorption cutanée d'un pesticide donné. Cette position est principalement fondée sur l'absence de méthodologie détaillée et normalisée pour les études d'absorption cutanée in vitro. Bien qu'il y ait eu des efforts continus de normalisation de la méthodologie dans ce type d'études, les différences de méthodologie et d'expérience au sein des laboratoires et entre ceux-ci ont produit, des résultats variables. Par conséquent, l'utilisation de données in vitro comme unique base de dérivation d'un facteur d'absorption cutanée lors de l'évaluation des risques pour la santé humaine n'est pas recommandée.

Toutefois, les données in vitro peuvent être utiles lorsqu'elles sont combinées à d'autres renseignements dans une méthode prônant le poids de la preuve pour prévoir un facteur d'absorption cutanée. Lorsque les données in vitro sont soumises aux organismes de réglementation, le Groupe de travail de l'ALENA recommande la transmission de données sous forme d'un « ensemble triple » d'études animales et humaines in vitro et d'une étude animale in vivo. C'est la forme la plus susceptible de produire des données in vitro vérifiables et utilisables pour établir des facteurs d'absorption cutanée lors de l'évaluation des risques. Dans le cadre de cette approche, si une technique in vitro appliquée sur une peau animale s'avère un bon indice de l'absorption cutanée animale in vivo pour une substance particulière, la même technique menée in vitro sur de la peau humaine peut être utile pour une extrapolation aux humains. En d'autres termes, lorsque des études en laboratoire démontrent que le rapport de facteurs d'absorption cutanée animale in vitro sur des facteurs d'absorption cutanée in vivo est proche de 1, une étude in vitro humaine menée dans les mêmes conditions que celle de l'essai sur les animaux peut être un bon indice de l'absorption cutanée humaine.

Si $\frac{\text{Étude animale in vitro}}{\text{Étude animale in vivo}} \approx 1$ Alors Étude humaine in vitro ≈ Facteur d'absorption cutanée humaine

L'utilité des données dépend de la validité et de la possibilité d'application des procédés expérimentaux et de la qualité et de l'intégrité des données.

Dans le cadre de cette approche, les normes minimales suivantes devraient être prises en compte lors de la mise au point de protocoles pour les études d'absorption cutanée.

1. **Protocole d'étude de base**. La transmission d'études comparatives d'absorption cutanée in vivo/in vitro devrait comprendre au moins trois études menées à l'aide du même rapport dose/durée : 1) une étude in vitro sur de la peau humaine, 2) une étude in vitro sur de la peau animale (en général, de rats) et 3) une étude d'absorption cutanée animale in vivo. Bien qu'il soit préférable que les études soient menées simultanément, il est

possible de tenir compte d'études menées de façon indépendante si les conditions expérimentales sont suffisamment semblables. Une évaluation des conditions expérimentales et de leur incidence potentielle sur les résultats de l'étude devrait toujours faire partie de la prise en compte de la possibilité d'application des données.

2. **Lignes directrices pour les études in vitro**. Les études in vitro devraient être menées conformément au document de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), « *OECD Guidance Document for the Conduct of Skin Absorption Studies* » (en anglais) (OCDE n° 28) (2004).

3. **Lignes directrices pour les études in vivo**. Les études in vivo devraient être menées conformément à la publication révisée de l'Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (OPPTS) de l'EPA « *Human Effects Test Guidelines for Dermal Penetration* » (OPPTS 870.7600) (1998).

4. **Reproductibilité in vitro**. Les études in vitro comparatives répétées indépendantes menées sur de la peau animale ou humaine devraient être utilisées pour démontrer la reproductibilité des résultats.

5. **Taille des échantillons ou échantillons répétés**. L'utilisation d'un nombre supérieur d'échantillons répétés (c'est-à-dire au moins 6 par dose/durée) devrait également renforcer la confiance dans la validité et la fiabilité des résultats d'étude in vitro, à condition qu'un coefficient de variation suffisamment faible soit maintenu.

6. **Variabilité régionale de la peau humaine**. Étant donné la variabilité régionale considérable de la perméabilité de la peau humaine, il est important de tenir compte de la région de la peau utilisée dans les études comparatives in vitro sur des humains ou des rats lors de l'utilisation de données in vitro pour la dérivation d'un facteur d'absorption cutanée. Par exemple, il est prouvé que chez l'humain, la peau du cou, de la tête et des mains présente une perméabilité supérieure à celle du tronc, qui est généralement utilisée pour les études d'absorption cutanée in vitro sur des humains. Par conséquent, l'utilisation de la peau provenant de régions moins perméables pour les études in vitro peut entraîner une sous-estimation de l'absorption cutanée, surtout dans les cas où un nombre plus important de régions perméables (c'est-à-dire les mains, la tête et le cou) correspond également à des zones d'exposition maximale. Il est ainsi primordial de tenir compte de la région de la peau humaine utilisée dans une étude in vitro pour caractériser les résultats de l'étude.

Le Groupe de travail de l'ALENA souhaite vivement que, lorsque des données in vitro sont soumises, celles-ci doivent l'être dans le cadre d'un ensemble triple. Ce type de données peut servir de référence pour les études d'évaluation in vitro par rapport aux études in vivo réalisées sur les produits chimiques, améliorant du même coup la qualité des études in vitro, et servir pour arrimer le fondement de l'utilisation à venir des études in vitro pour dérivation des facteurs d'absorption cutanée destinée à l'évaluation des risques pour la santé humaine. La transmission d'études d'absorption cutanée comparatives in vivo/in vitro est essentielle pour générer les données nécessaires à la validation des résultats et des méthodologies in vitro.

Partie 2 **Exposé de principes du Groupe de travail de l'ALENA 2 sur l'absorption cutanée : Document OPPTS 870.7600 simplifié (pénétration cutanée)**

Les lignes directrices standard en matière d'essais relatifs à la pénétration cutanée OPPTS 870.7600 indiquent que plusieurs concentrations de la substance à l'essai (3 à 4) et plusieurs durées d'exposition (6 points temporels) doivent être examinées afin que les estimations de l'absorption cutanée englobent des divers profils d'emploi. Les lignes directrices décrivent également une étude abrégée, dans laquelle seuls trois points temporels sont utilisés. En pratique, cependant, aussi bien dans le document standard que dans la version abrégée (870.7600), seuls certaines de ces concentrations et certains de ces points temporels sont en fait utilisés pour estimer les facteurs d'absorption cutanée.

Pendant l'examen des études sur l'absorption cutanée, le Groupe de travail de l'ALENA sur l'absorption cutanée a constaté qu'il est possible de simplifier les études 870.7600 et de réduire le coût et le nombre d'animaux utilisés en testant uniquement les concentrations et les points temporels souvent utilisés pour l'évaluation des risques. Les concentrations les plus souvent utilisées dans l'évaluation des risques sont celles qui sont pertinentes à des scénarios d'expositions professionnelles et résidentielles, et les points temporels les plus souvent utilisés sont ceux qui protègent toutes les durées dans ces mêmes types de scénarios. Par conséquent, il est possible de formuler des recommandations générales concernant les concentrations et les points temporels les plus utiles pour l'estimation d'un facteur d'absorption cutanée dans la plupart des cas.

Il est important de noter que les lignes directrices en matière d'essais 870.7600 autorisent l'utilisation d'un nombre réduit de concentrations et de durées d'exposition à condition qu'ils soient applicables au(x) profil(s) d'emploi pris en compte lors de l'évaluation des risques.

(e) **Procédure d'essai** : (1) **Variation de la procédure.** L'étude de base décrite est conçue pour englober l'ensemble des doses et des durées d'exposition prévues pour un pesticide conçu pour une série d'utilisations. Il est souvent possible d'inclure le profil d'emploi à risque pour un pesticide particulier avec un nombre inférieur de doses et de durées d'exposition. Dans le cas de pesticides ayant un profil d'emploi limité, les titulaires peuvent, après consultation auprès de l'ARLA, appliquer uniquement les doses et durées d'exposition applicables au profil d'emploi examiné pour l'évaluation des risques.

En 2011, le Groupe de travail de l'ALENA sur l'absorption cutanée émet les recommandations générales ci-incluses qui permettront de simplifier les études OPPTS 870.7600 afin de limiter les concentrations et les durées d'exposition aux valeurs pertinentes au profil d'emploi du produit lorsqu'une justification scientifique solide est fournie. Cela comporte l'avantage de réduire le coût et le nombre d'animaux utilisés tout en préservant l'utilité de l'évaluation des risques (voir le **tableau 1**).

Tableau 1 Comparaison des protocoles OPPTS 870.7600 simplifié, de base et abrégé (pénétration cutanée)

	Simplifié[a]	De base[b]	Abrégé[b]
N (animaux par point de données)	Au moins 6	4	4
Concentration	Uniquement celles qui donnent lieu à des doses prévues pour les scénarios professionnels et résidentiels. Inclusion de la plus faible exposition pratique Justification de toutes les concentrations requises	3 à 4, à intervalles réguliers, englobant les doses utilisées sur le terrain (par exemple, 1,0, 0.1, 0.01 et 0.001 mg/cm^2)	Identique au protocole de base
Durée de l'exposition	10 et 24 h Un groupe satellite peut être ajouté pour déterminer la biodisponibilité des résidus cutanés (justifier la durée)	0.5, 1, 2, 4, 10 et 24 h * Un groupe satellite pendant 14 à 21 jours maximum peut être ajouté pour déterminer la biodisponibilité des résidus cutanés	1, 10 et 24 h * Un groupe satellite de 14 à 21 jours maximum peut être ajouté pour déterminer la biodisponibilité des résidus cutanés
Nombre total d'animaux utilisés dans l'étude	Au moins 12 par dose Au moins 18 par dose (avec groupe satellite)	72 à 96 (sans groupe satellite) 84 à 112 (avec groupe satellite)	36 à 48 (sans groupe satellite) 48 à 64 (avec groupe satellite)

[a] Protocole proposé dans le présent exposé de principes.
[b] Conformément à la description figurant dans les lignes directrices en matière d'essais OPPTS 870.7600.

Recommandations OPPTS 870.7600

Les recommandations suivantes sont les recommandations concernant les variations de procédure que le Groupe de travail de l'ALENA sur l'absorption cutanée considérerait comme étant appropriées, à condition qu'une justification adéquate soit fournie. Toutefois, les Agences sont disposées à examiner les protocoles et à fournir des conseils supplémentaires, si nécessaire.

1) Concentration

Les lignes directrices en matière d'essais 870.7600 recommandent de mettre à l'essai trois à quatre concentrations différentes de la substance chimique à des intervalles réguliers englobant les concentrations utilisées sur le terrain. Cet exposé de principes recommande que les concentrations testées soient limitées aux concentrations qui donneront des doses (masse/surface) pertinentes aux expositions professionnelles et résidentielles anticipées. Les doses devraient être justifiées et inclure la plus faible exposition pratique.

2) Formulation

Les constituants chimiques de la formulation pesticide peuvent sensiblement influencer

l'absorption cutanée. Pour cette raison, il est recommandé d'effectuer les études d'absorption cutanée à l'aide d'une formulation d'essai à blanc. Si plusieurs formulations existent pour un pesticide particulier et si le passage à d'autres formulations avec une formulation représentative est souhaité, la justification de l'utilisation de la formulation représentative devrait être fournie. Cette justification devrait indiquer si, par rapport aux autres formulations, une absorption cutanée peut être réduite ou augmentée selon la formulation représentative.

3) Nombre d'animaux

Les lignes directrices en matière d'essais OPPTS 870.7600 recommandent l'utilisation de quatre animaux par dose par point temporel. Le Groupe de travail de l'ALENA sur l'absorption cutanée recommande le passage à au moins six animaux par dose par point temporel. Un nombre inférieur de durées d'échantillonnage et de doses sera disponible pour évaluer le profil d'absorption cutanée de la substance chimique dans le cadre d'un protocole simplifié, que la variabilité expérimentale peut compliquer davantage. L'augmentation du nombre d'animaux au-dessus de quatre par point de données peut diminuer la variabilité.

4) Durées d'exposition

Les lignes directrices en matière d'essais OPPTS 870.7600 recommandent des durées d'exposition de 0.5, 1, 2, 4, 10 et 24 h pour l'étude de base et de 1, 10 et 24 h pour l'étude abrégée. Cet exposé de principes recommande une simplification supplémentaire des durées d'exposition à 10 h (pour les scénarios professionnels) et à 24 h (pour les scénarios résidentiels). La peau devrait être nettoyée après l'exposition. L'application d'une bande adhésive au lieu du nettoyage ou après celui-ci n'est pas recommandée, en raison de la variabilité des laboratoires au niveau des bandes et des techniques. Un ou plusieurs groupes satellites, surveillés pendant une durée donnée après le nettoyage et l'exposition de 10 h, peuvent être inclus pour déterminer la biodisponibilité des résidus cutanés. La durée choisie pour chaque groupe satellite devrait être justifiée.

5) Résidus cutanés

Les résidus cutanés correspondent à la fraction de dose adsorbée qui n'est pas retirée au nettoyage. Ces résidus sont supposés biodisponibles. Tous les organismes de réglementation de l'ALENA les incluent avec la dose absorbée dans le calcul d'un facteur d'absorption cutanée. Toutefois, il est possible de réduire les résidus cutanés à ceux qui sont uniquement biodisponibles, réduisant ainsi le facteur d'absorption cutanée. À titre expérimental, cette opération est possible grâce à l'inclusion d'un ou de plusieurs groupes satellite, surveillé(s) pendant une durée donnée après le nettoyage et l'exposition de 10 h. La durée de l'étude pour chaque groupe satellite devrait être justifiée. Les justifications peuvent être fondées sur la biologie (par exemple, le renouvellement complet de l'épithélium cornéen chez les rats avant 21 jours) ou les données (par exemple, la démonstration de l'absence d'augmentation de l'absorption au fil du temps). L'application d'une bande adhésive au lieu du nettoyage ou pour éliminer les résidus cutanés n'est pas recommandée, en raison de la variabilité des laboratoires au niveau des bandes et des techniques.

Références

Cronin E, Stoughton RB: Percutaneous absorption. Regional variations and the effect of hydration and epidermal stripping. *Br J Dermatol* 74: 265-272, 1962.

Elias PM, Cooper ER, Korc AK, Brown BB: Percutaneous transport in relation to stratum corneum structure and lipid composition. *J Invest Dermatol* 76: 297-301, 1981.

Feldmann RJ, Maibach HI: Regional variation in percutaneous penetration of ^{14}C cortisol in man. *J Invest Dermatol* 48: 181-183, 1967.

Maibach HI, Feldmann RH, Milby TH, Serat WF: Regional variation in percutaneous penetration in man. Pesticides. *Arch Environ Hlth* 23: 208-211, 1971.

OECD Environmental Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 28, *Guidance Document for the Conduct of Skin Absorption Studies Environment Directorate*, Organisation for Economic Co-Operation and Development, March 2004.

Smith JG JR, Fischer RW, Blank H: The epidermal barrier: A comparison between scrotal and abdominal skin. *J Invest Dermatol* 36: 337-341, 1961

U.S. EPA OPPTS *Human Effects Test Guidelines for Dermal Penetration* (OPPTS 870.7600) (1998).

Wester RC & Maibach HI Regional variation in percutaneous absorption In: Bronaugh RL & Maibach HI eds. Percutaneous absorption: drugs–cosmetics–mechanisms–methodology, 3rd ed. New York, Marcel Dekker, p. 107-116 (*Drugs and the Pharmaceutical Sciences* Vol. 97, 1999).